Aus der medizinischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. R. Staehelin) und
aus dem pathologischen Institut der Universität (Vorstand: Prof. W. Gerlach)

Ein Beitrag zur Kenntnis des erworbenen haemolytischen Ikterus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

THEA JACOBI

MÜNCHEN

(Deutschland)

MÜNCHEN 1937

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor Dr. W. Gerlach
und Herrn Professor Dr. Rudolf Staehelin

Promotion: 8. März 1937.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: Buchdruckerei Heller GmbH., München 25

Meinen

lieben Eltern

gewidmet

An dieser Stelle möchte ich meinen verehrten Lehrern Herrn Prof. Dr. W. Gerlach und Herrn Prof. Dr. Rudolf Staehelin für die freundliche Überlassung des Themas und für ihre Unterstützung während der Bearbeitung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Obschon über die als haemolytischer Ikterus bekannte Störung im Gleichgewicht des Auf- und Abbaues der roten Blutkörperchen seit deren erster Beschreibung durch *Minkowsky* ein weitschichtiges Beobachtungsmaterial zusammengetragen worden ist, besteht einerseits über die genaue Abgrenzung des Krankheitsbildes, andererseits über pathogenetische Probleme, die sich auf dieses Leiden beziehen, noch keine Klarheit. Zur Abklärung beider Punkte dürfte der in vorliegender Arbeit besprochene Fall insoweit einen weiteren Beitrag darstellen, als er durch seinen atypischen klinischen Verlauf gestattet, die Reichweite des Begriffes „haemolytischer Ikterus" schärfer zu fixieren. Im Voraus muß darauf hingewiesen werden, daß es nicht gelang, die ganze Familie genauest nach Anomalien des Blutes und des Körperbaues zu untersuchen, da die Mutter des Patienten, trotz aller darauf hingewandten Bemühungen, sich weigerte, zur Untersuchung ins Spital zu kommen und von den 5 noch lebenden Brüdern 3 unerreichbar waren.

Der im Folgenden besprochene Fall betrifft einen 1902 geborenen Mann, der 1936 in die Beobachtung der Basler Medizinischen Klinik gelangte und von dort zur Obduktion in die Pathologische Anstalt der Universität Basel kam.

Gsch. W. entstammt einer Familie, deren Vater 69jährig einem Herzleiden erlag. Die Mutter lebt, sie leide angeblich an Arteriosklerose. Von den 8 Söhnen dieser Familie starb der älteste als Kleinkind an Diphtherie, unser Patient war der 5. Sohn. Alle noch lebenden Brüder seien gesund, von Blutarmut oder Gelbsucht, von abnormer Blutungsneigung, abnorm langer Blutungsdauer, angeborenen Eigentümlichkeiten wie Turmschädel ist bei ihnen nichts bekannt. Das Durchschnittsalter der Familienglieder sei hoch, in der weiteren Familie bestehen anscheinend keine Gesundheitsstörungen, die uns Anhaltspunkte für das Bestehen einer konstitutionellen Minderwertigkeit im Sinne des haemolytischen Ikterus gäben.

Nur der zweitälteste Bruder unseres Patienten, Gsch. Art., stellte sich zur klinischen Kontrolluntersuchung. Wir fanden bei ihm 6 640 000 rote Blutkörperchen/mm^3 119 % Hämoglobin, einen Färbeindex von 0.9 = 8 Promille Retikulozyten, geringe relative

Lymphozytose bei 6500 Leukozyten/mm³, sehr wenig basophil punktierte Erythrozyten, sowie eine normale Erythrozytenresistenz gegen hypotonische Kochsalzlösung. Die Senkungsgeschwindigkeit betrug 4/7/55 mm in 1/2/24 Stunden. Wir sahen persönlich von den lebenden Familiengliedern die Mutter und drei Geschwister, von ihnen zeigte niemand die Turmschädel genannte Schädeldefiguration.

Der hier besprochene Fall Gsch. W. sei bis zu seinem 26. Jahre immer gesund und leistungsfähig gewesen. Mit 19 Jahren habe er sich eine Schußverletzung an der rechten Hand zugezogen. Mit 26 Jahren verletzte er sich mit dem Küchenmesser am linken Oberschenkel, was einen unmittelbaren Blutverlust von ca. einem Liter zur Folge gehabt habe. Blutbefunde siehe synoptische Tabelle. — Seither sei Gsch. W. nicht mehr ganz leistungsfähig gewesen, oft habe er sich müde gefühlt und die Arbeit aussetzen müssen. Mit 28 Jahren, 1930, verletzte er sich die linke Großzehe, die in der Folge eiterte, seither sei der Allgemeinzustand ausgesprochen schlecht. Trotz Behandlung der Anämie mit Eisen und Arsen sei der Haemoglobinwert nie mehr über 40% gestiegen. Wegen eines paranephritischen Abszesses wurde der Patient im gleichen Jahre in die Medizinische Klinik aufgenommen. Von dort wurde er auf die chirurgische Klinik verlegt und der paranephritische Abszeß eröffnet; es habe sich rahmiger, nicht fötider Eiter entleert. Damals schon fiel eine grünlich-subikterische Verfärbung der im übrigen blaßen Haut auf. Blutbefund siehe Tabelle. In der Folge hatten mehrmalige Bluttransfusionen Schüttelfröste nach sich gezogen. Der septische Zustand, durch Bildung multipler Abszesse an verschiedenen Körperstellen verdeutlicht, wich allmählich, insbesondere nach Röntgenstrahlenbehandlung. Im Blut waren Normoblasten, Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophil punktierte Erythrozyten nachzuweisen bei Färbeindexwerten von 0.7—1.3. Der Harn war dunkelgelb, trübe und zeigte Spuren von Eiweiß, das Sediment zeigte vereinzelte hyaline und granulierte Zylinder, wenige Leukozyten, Epithelien und viel Schleim. Urobilinogen Spuren; Urobilin sehr stark positiv; es war auch Bilirubin nachweisbar. Der Stuhl zeigte außer hellgelber Farbe und dünner Beschaffenheit nichts Abnormes. Im Ganzen also Bilder, die, ohne die Diagnose des echten *M. Biermer* zu erlauben, doch an denselben denken ließen.

1935/36 erhielt der Patient bis 6 Wochen vor dem letzten Spitaleintritt 28 Ampullen Heparglandol, er habe damals auch Frischleber gegessen. Ende Februar 1936 fühlte sich der Patient sehr schwach, er beobachtete Parästhesien an den Fingern, Zungenbrennen will er nie verspürt haben. Die Körpertemperatur sei damals bis auf 38.5°, axillar gemessen angestiegen. — Er verspürte wieder Schmerzen in der linken Nierengegend, Schwindel, „Leere vor den Augen", Appetitlosigkeit. Der Urin sei dunkel geworden.

Bei der Aufnahme in die Medizinische Klinik fiel starker Hautikterus, bei dem bräunliche und grüne Töne vorherrschten, neben extremer Blässe, auf. Er wechselte in der Folge bedeutend an Intensität. Keine Zungenatrophie. Die Milz konnte nie getastet werden. Der Schädel war zwar relativ groß, jedoch in seinen Proportionen gut ausgeglichen. Am Herzen ließ sich ein lautes systolisches Geräusch, von der Mitralklappe ausgehend, hören. Die Leber war perkutorisch beträchtlich vergrößert, die stumpfe Vorderkante ließ sich ca. 4 Querfinger breit unterhalb des rechten Rippenbogens tasten.

Blutbilder siehe synoptische Tabelle.

Im Harn war ständig Urobilinogen und Urobilin sehr stark positiv, es war auch Bilirubin nachweisbar.

Der Stuhl war von hellgelber Farbe und dünner Beschaffenheit, enthielt keine unverdauten Reste verdaulicher Nahrung, auch keine Parasiteneier.

Die Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischer NaCl-Lösung war erhöht.*

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten war 80/140/175 in 1/2/24 Stunden.

Im Blutserum: Diazo nach *Lepehne;* direkt: +; indirekt: +. Bilirubin nach *Enriques* und *Sivo* 4.25 mg%.

Die *Wohlgemuth*'sche Probe (im Serum) war an der oberen Grenze der Norm.

Agglutinationsversuche mit Patientenserum gegen Typhus und Paratyphus B verliefen 1930 und 1936 negativ.

Die angelegten Blutplatten zeigten kein Bakterienwachstum.

Das Serum stark ikterisch, braun.

Eine Blutransfusion von 210 cm^3 war außerordentlich mühsam.

Im weiteren Krankheitsverlauf war der Spitzenstoß ein Querfinger außerhalb der Medioclavikularlinie und deutliches Lokomotivgeräusch hörbar. Außerdem sehr hartnäckiger Druck- und Spontanschmerz in der Gegend des linken Trizeps surae und eine wenig beeinflußbare Tachykardie verschlechterten das Befinden des Patienten. In den letzten Tagen vor dem Exitus von Seiten des Patienten zunehmende Klagen über Atemnot, starke Schmerzen im Oberbauch, dabei deutlich sichtbarer Verfall.

Blutbefunde siehe Tabelle I und II.

Die Diagnose eines acquirierten haemolytischen Ikterus konnte erst mit Sicherheit durch die bei der Obduktion gefundenen typi-

*Haemolyse der ungewaschenen Erythrocyten war schwach bei 0,42% NaCl
„ „ „ „ „ stark „ 0,32% „
„ „ „ „ „ fast compl. „ 0,24% „
„ „ „ „ „ complett „ 0,20% „
„ „ gewaschenen „ „ schwach „ 0,48% NaCl
„ „ „ „ „ stark „ 0,32% „
„ „ „ „ „ fast compl. „ 0,24% „
„ „ „ „ „ complett „ 0,18% „

schen Veränderungen an den verschiedenen Organen gestellt werden. Unserer Zielsetzung gemäß haben wir nun die klinischen und pathologischen Symptome und Befunde in diesem Zusammenhang und an Hand der einschlägigen Literatur zu betrachten.

Sektionsprotokoll: 1936 Nr. 336/36.

gest. 8. April 0.55 Uhr, Sektion 8. April 9.45 Uhr.

Vorläufige klinische Diagnose an der Pathologie: Rekurrierende entzündliche Affektion der Leber mit perniciosaartigem Blutbild. Kontaktpleuritis, Pericarditis sicca.

Diagnose: Chromischer haemolytischer Ikterus. Induration und leichte Hämosiderose der Milz. Starker Ikterus und geringe Hämosiderose der Leber. — Starke Hypertrophie beider Nieren bei schwerster Hämosiderose und starkem Ikterus. — Allgemeine Anämie. — Anämie und Verfettung des Herzfleisches. Dilatation des rechten Herzens. Leicht hämorrhagisches Perikard (von 1600 ccm). — Kompressionsatelektase der linken Lunge durch den stark gefüllten Herzbeutel. Rechtsseitiger Hydrothorax (1400 ccm) mit umschriebenen Atelektaseherden der rechten Lunge. — Kropfknoten und Zysten der Schilddrüse. — Zeichen früher vorgenommener Freilegung der linken Niere mit alter Narbenbildung. — Kleine verheilte Impressionsfraktur am rechten Stirnbein. Starke Hirnanämie.

Mikroskopisch: Leber, Nebennieren, Lungen, Darm, Magen, Lymphdrüsen, Milz, Hypophyse, Haut, Pankreas, Knochenmark. — Leber: Mäßige zentrale Stauung mit Atrophie in der Glissonschen Kapsel, Rundzellen gehäuft eingelagert. Starker Ikterus mit Bildung von Gallenthromben. Anzeichen von Zirrhose. Eine 2. Leberstelle zeigt den gleichen Befund. — Nebenniere: Üppig entwickeltes Mark. Eher etwas schmale Rinde. Starke Durchblutung. — Lunge: Pneumonien. Starke desquamative Entzündung, Oedem und ziemlich reichlich hämosiderintragende große Zellen. — Magendarmschleimhaut: Ohne Entzündung, etwas vermehrte Schleimproduktion, besonders im Dünndarm reichlich Schleim vorhanden. Dickdarm sehr starke Schleimproduktion. — Lymphdrüsen: aus verschiedenen Teilen zeigen starke Braunpigmentation (Hämosiderose) und chronisch entzündliche Auflockerung, retikuläre Wucherung. — Milz: sehr blutreich, Pulpa hyperplastisch, starke Hämosiderose. In der Milz finden sich an mehreren Stellen kleine Konkrementbildungen, die meist in der Kapsel oder Gefäßnähe gelegen sind, vereinzelt auch sich im Follikelzentrum finden. Sie zeigen eine gewisse Struktur, indem sie in der Peripherie feine spießförmige Ausläufer zeigen, daß das Bild solcher Knötchen gewissermaßen an Drusen erinnert. Hypophyse: sehr reich an basophilen Elementen, die sich auch reichlich in der Neurohypophyse finden, besonders an der Grenze zum adenomatösen Teil. — Haut: feine Pigmentation, keine Entzündung. Bei Eisenfärbung kann man in der Leber, besonders in den *Kupffer*schen Sternzellen, Eisenpigment finden, daneben sind reichlich Gallethromben vorhanden, auch in der Niere kommt es zu Bildung von Gallezylindern. Pankreas zeigt große Inseln, keine nennenswerte Hämosiderose. Milz zeigt große Inseln, daneben auch Gallepigment (?). — Allerschwerste Hämosiderose zeigt die Niere, es ist sie von allen Organen am weitaus stärksten betroffen, auch stärker als die Leber und Milz. Das Hämosiderin ist in verschiedenen Teilen der Niere abgelagert, besonders auch in den Glomeruli. Mehr oder weniger frei sind die tubui recti.

Makroskopisch: Leiche eines großen schlank gebauten Mannes in stark entwickelter Totenstarre. In den abhängigen Partien wenig wegdrückbare Leichenflecken. Die Haut ist etwas schuppend, die Haut zeigt einen gelben, zum Teil gelbgrünlichen Farbton. Besonders scheint dieser Farbton im Bereich der Brust stärker entwickelt wie in der unteren Körperhälfte. Beide Pupillen rund, gleichmäßig über mittelweit. Im Oberkiefer Prothese, im Unter-

kiefer die Zähne zum Teil schlecht gepflegt. Haupthaar dicht, bräunlich. Die Muskulatur am Thorax, gleichfalls die Bauchmuskulatur ist gut kontrahiert, etwas dunkel, wenig bluthaltig.

Bauchsitus: Die Leber überragt den Rippenbogen um Handbreite. Gallenblase überragt den Leberand um gut 1 Querfinger. Milz ist verklebt, steht 3 Querfinger höher als der Rippenbogen. Das Netz ist im Gebiet des absteigenden Dickdarms und Bereich der Symphyse verklebt. Harnblase wenig gefüllt. Im Abdomen ist eine klare, gelbe Flüssigkeit vorhanden. Zwerchfellstand links im 5., rechts im 6. *IKR*. Thorax ordentlich elastisch. Bruchtaschen sind nicht vorhanden. Serosa der Darmschlingen spiegelnd. Bei Eröffnung des Brustkorbes zeigt sich der Herzbeutel sehr stark ausgedehnt und daß er stark nach links und nach oben reicht. Er enthält im Innern eine blutig verfärbte und etwas bräunliche Flüssigkeit von 1400 ccm. Das Herz ist gelbgrünlich verfärbt an der Außenseite und mit Membranen bedeckt, die sich nicht mehr abstreifen lassen. Es wird vorerst Herzblut zur bakteriologischen Untersuchung entnommen. In der rechten Pleurahöhle finden sich 1400 ccm einer gelblichen, zum Teil bräunlichen klaren Flüssigkeit. Die rechte Lunge ist weitgehend zusammengedrückt, die linke Lunge nach oben gedrängt. Brust und Halsorgane werden im Zusammenhang herausgenommen und topographisch seziert. — Speiseröhre: Mittelweit, Schleimhaut etwas gelblich gefärbt, Follikelapparat am Zungengrund kaum entwickelt. Tonsillen klein und wenig deutlich vortretend. Kehlkopfeingang sehr stark gelb verfärbt, Kehlkopf nicht verknöchert. Stimmbänder weißlich. Die Trachea schlaff, gegen die Bifurkation zu fein gerötet.

Herz entspricht der ziemlich kräftigen Leichenfaust, es ist vor allem links kontrahiert, rechts etwas schlaffer. In den Pulmonalgefäßen ist nur wenig schaumig umgewandeltes Blut vorhanden. Conus pulmonalis weit und schlaff. Pulmonalklappen leicht im Wasserstrahl beweglich. Tricuspidalis vollkommen zart. Endokard gut durchscheinend. Mitralklappen zart, stark gelb verfärbt, ebenso das Endokard des Vorhofes. Aortenklappen im Wasserstrahl gut beweglich, gelb gefärbt und etwas blutig imbibiert. Die abgehende Aorta ebenfalls. Herzfleisch fleckig, hell gelblich, durchsetzt von einzelnen rein gelben Flecken und Streifen. Kranzgefäße gut aufschneidbar, weit, Intima zart. Foramen ovale geschlossen. Die linke Lunge klein, Pleura bindegewebig verdickt, stark verwachsen. Die linke Lunge im Oberlappen gelbbraun, bluthaltig, in den abhängigen Teilen zusammengedrückt und nicht mehr lufthaltig. Im abhängigen Teil zeigt die Pleura Auflagerungen von über Fünffrankenstückgröße, zum Teil sind an solchen Stellen harte Massen aufgelagert, die in die Pleura eingelagert sind. Paravertebral ist das Lungengewebe saft- und blutreich, nicht sehr stark lufthaltig. — Die rechte Lunge stärker zusammengepreßt, die Pleura mit einer fest anhaftenden, gelb-grünlichen Membran bedeckt, besonders finden sich solche im Bereich des Zwerchfells. Oberlappen auf Schnitt gelbbraun, wenig saft- und bluthaltig. Das Gewebe ist leicht zusammengedrückt. Im Mittellappen ist das Gewebe etwas saftreicher, aber nur wenig lufthaltig, im Unterlappen Lungengewebe wiederum zusammengepreßt, in den abhängigen Partien dunkel, wenig lufthaltig und wenig blut- und safthaltig. Paravertebral ist das Gewebe wiederum zusammengepreßt, schlaff, wenig blut- und safthaltig. Die Lymphdrüsen in der Bifurkation sind beiderseits mittelgroß, schneidbar, etwas schwärzlich pigmentiert. In den Lungengefäßen finden sich wenig Speckhautgerinnsel. Die Lunge ist nicht sehr leicht. Die Lungengefäße links enthalten wiederum Speckhautgerinnsel in nicht sehr zahlreicher Menge, die Bronchien zeigen eine fein gerötete Schleimhaut, die Lymphdrüsen im Hilus auf der linken Seite sind gut schneidbar, schwärzlich, zum Teil blaß, nur wenig gelblich gefärbt. Die Aorta zeigt im Bogenteil ganz vereinzelte feine gelbe Spangenbildungen. Im übrigen ist das ganze Gefäß zart, weit. Schilddrüse mit fein ausgezogenem Mittellappen, ist überall von kleineren Knoten durchsetzt (und Zysten). In den Zysten braunschwärzliche flüssige Massen. Die Lymphdrüsen in der Bifurkation sind groß, quellend, zum Teil graurötlich, zum Teil fein mit schwarzem Pigment durchsetzt. Die Milz ist groß, unregelmäßig gekerbt, 19:10:5 cm. Die Milz ist mit dem Zwerchfell verwachsen und zeigt an einzelnen Stellen

gelbliche Einlagerungen. Im Hilus kleine Nebenmilzen. Auf dem Schnitt ist das Milzparenchym stark braun, gelbrot, es finden sich dabei einzelne hellere Partien, die leicht eingesunken sind. Die dunkleren grauroten Teile quellen über die Schnittfläche vor, die Trabekelzeichnung erkennbar. Follikel wenig deutlich. Das Parenchym ist etwas fest und leicht transparent, quellend. — Die Leber ist groß, schwer und schlaff, 30:21:8.5 cm. Kapsel ist glatt, die Farbe der Leber ist etwas erdbraungelb, besonders im Bereich der Kapsel. Auf Schnitt ist das Leberparenchym auffallend trüb qellend, blutarm, es kommt eine etwas schmutzig braungelbe Farbe vor (die zum Teil durch Eigenfarbe bedingt ist). Die Läppchen sind eher fein und nicht überall deutlich erkennbar. In den Gefäßen findet sich ein wässeriges, dünnes Blut, außerdem ist das Parenchym stark saftreich, das Lebergewebe reißt leicht ein. In der Gallenblase ist eine stark eingedickte, fadenziehende dunkelockergelbe Flüssigkeit vorhanden, ohne Einlagerungen. Die groben Gallenwege sind durchgängig. Gallenblasenschleimhaut ohne Einlagerungen. — Die rechte Nebenniere ist unregelmäßig geschichtet, der Lipoidgehalt in der Rinde ist nur fleckweise erkennbar. — Rechte Niere auffallend groß, schwer, 17:9:5.5 cm. Die Faserkapsel ist schlecht abziehbar, teilweise haftet sie fest an, an anderen Stellen reißt sie ein. Die Niere ist auf Schnitt sehr stark trüb, dissoziiert, quellend, Zeichnung undeutlich. Markkegel etwas fleckig und weniger bluthaltig als die Rinde, Nierenbecken von Fettgewebe wenig umwachsen. Nierenbeckenschleimhaut ziemlich blaß, das Nierenbecken ist von Fettgewebe umgeben, dasselbe erscheint wässerig und eigenartig hellgelb. — Die linke Niere ist auffallend schwer. Die linke Nebenniere wiederum groß, wobei die Rinde fleckweise gelb, stellenweise bunt gefärbt ist. Marklager breit. — Die Faserkapsel der linken Niere schlecht abziehbar. An einzelnen Stellen ist die Kapsel fest verwachsen. Niere wiederum groß, 18:9:6.5 cm. Das Nierenbecken mündet etwas an der unteren Seite aus, an einzelnen Stellen starke Verwachsungen der Kapsel, es zeigen sich dort keilförmige narbig eingezogene Partien, auf Schnitt das Nierenparenchym schmutzigbraungelb gefärbt, wobei die Rinde bluthaltiger ist wie die Markkegel. Hie und da finden sich in den Markkegeln feine schwärzliche Einlagerungen. Das Nierengewebe von Fettgewebe wenig umgeben. Fettgewebe hellgelb wässerig, die beiden Ureteren sind mittelweit, etwas geschlängelt. — Die Harnblase zeigt feine gelbe Verfärbung der Schleimhaut, ohne Blutaustritte, im Trigonum die Gefäße deutlich gezeichnet. Prostata mittelgroß, ohne Einlagerungen. Samenblasen etwas schwielig, leer, die Wandungen derb. Im Rectum findet sich eingedickter, dunkel gallig gefärbter fester Kot von etwas dunkler (?) Beschaffenheit. In der Ampulla recti die Schleimhaut etwas gerötet, an den übrigen Teilen blaß. Die Femoralvenen enthalten flüssiges Blut. Die Bauchaorta ist eher eng, leicht blutig imbibiert, fleckenlos. Die beiden Psoasmuskeln sind wenig entwickelt, wenig beweglich. — Magendarmkanal: Schleimhaut mit zähanhaftenden, etwas glasigen Schleimmassen bedeckt, diese haften der Schleimhaut fest an. In der Magenstraße 3 Querfinger oberhalb der Pylorusmuskulatur findet sich ein längliches, scharfrandiges, zur Magenstraße quergestelltes Geschwür von 35:11 mm. Der Grund des Geschwürs ist mit schwärzlichen Massen bedeckt. Pylorusmuskel ziemlich kräftig ausgebildet. Oberes Duodenum blaß, im mittleren Teil findet sich eine stärkere gallige Verfärbung auf Faltenhöhe. Ieiunum schlaff, saftreich, etwas schwer quellend (?). Im mittleren Ieiunum haften der Schleimhaut ziemlich feste Schleimmassen an, die hier wenig gefärbt sind. Im Dickdarm ist die Schleimhaut zum Teil gelbgrünlich gefärbt, an anderen Stellen blaß. Follikelapparat kaum erkennbar. Blutungen in der Schleimhaut sind nicht nachweisbar. Pankreas ist groß, fest, auf Schnitt hellgelblich, von grobem Läppchenbau. Auf der linken Seite finden sich im Gebiet der Nieren im Bereich der starken Verwachsungen schwartige Bildungen, es läßt sich hier an der äußeren Haut eine eingezogene Operationsnarbe erkennen. — Der Schädel sagt sich hart. Suturen noch gut erkennbar. Am linken Stirnbein ist eine feine Narbe erkennbar, an der Innenseite dieser Narbe kann man eine Knochenplatte feststellen, die etwas nach innen gedrängt ist, jedoch findet sich keine Frakturlinie (Impression). Das Gehirn ist ziemlich schwer,

saftreich, quellend, die Windungen meistens abgeplattet, die weichen Hirnhäute sind ganz wenig durchblutet. Schädelbau symmetrisch. Keine Turmschädelbildung. Hypophyse groß. Das Gehirn in Scheiben zerlegt. Die Brücke und das verlängerte Mark blaß, auch das Großhirn zeigt ein auffallend wässeriges schlaffes Gewebe. Die Adergeflechte zeigen eine gelbe Verfärbung. Blutpunkte sind nur mehr spärlich im Marklager nachweisbar und zerfließen rasch. Kleinhirnhemisphären wiederum blaß, kaum durchblutet. Verlängertes Mark fest, weißlich. Brücke stärker safthaltig.

Organgewichte:

Herz 445 g
Linke Lunge 550 g
Rechte Lunge 600 g
Milz 450 g
Körperlänge 167.2 cm
Körpergewicht 62.2 kg
Nieren linke 450 g, rechte 400 g
Leber 2250 g, Gehirn 1370 g
Schädeldecke 131/176 mm.

In der neueren Literatur wird der Ikterus haemolytikus acquisitus als selbständige Krankheitsform von den meisten Autoren nicht mehr anerkannt. Vertreter des Standpunktes, daß der haemolytische Ikterus immer ererbt, bzw. die sporadischen Fälle immer durch Mutation entstanden zu denken sind, sind *Naegeli, von Jagic, Fleckseder, J. Bauer, Meulengracht, Gaensslen, Koller, Paschkis, Dawson, Lord Penn, Zimmermann.* — Zwei pathogenetische Möglichkeiten werden vertreten und lassen sich, je nach der Lage des Falles mehr oder weniger gut begründen:

1. Hämolytischer Ikterus als Resultat einer genotypischen Minderwertigkeit der roten Blutkörperchen *(Naegeli),* 2. hämolytischer Ikterus als Ausdruck der auch „gesunde" rote Blutkörperchen angreifenden Hypersplenie, vgl. *H. Werthemann,* Inaug.-Diss., Basel 1927). Oft entsteht die Krankheit in neuen Herden und es ist polytope Entstehung anzunehmen, wenn man die enorme Verbreitung der Krankheit über alle Länder heute feststellt. Nach *Paschkis* (1) wird die Grundkrankheit, die den akquirierten hämolytischen Ikterus bedingen soll, zur Noxe, welche auf dem Boden einer bis dahin latenten Konstitutionsanomalie das manifeste Bild auslöst, den kompensierten Fall aus dem Zustand der Kompensation hinauswirft *(Gaensslen).* Nimmt man mit *Naegeli* an, daß die vermeintlich akquirierten hämolytischen Ikterusfälle auf Grund einer Mutation entstehen, so ist es möglich sich vorzusetllen, daß auch genaueste Untersuchung in der Aszendenz und bei den Geschwistern nichts ergibt. Die mutierten Fälle vererben sich, da die Mutation genotypische Umwandlung oder Veränderung bedeutet; von nun an muß also bei Untersuchungen von Fällen in der Deszendenz das konstitutionelle Moment in Erscheinung treten. Den alten Begriff der „Akquisition" eines hämolytischen Ikterus hätten wir uns definitionsgemäß als bloße phänotypische, nicht vererbbare Variante zu denken.

Daß die Diagnose in unserem Falle erst durch die Obduktion gestellt werden konnte, liegt im atypischen klinischen Bild begründet, das unser Patient bot. So fand sich zum mindesten eine nicht verminderte, sondern sogar eher eine vermehrte Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischer Kochsalz-

lösung (sofort, ungewaschen von 0.42—0.24 fast komplett, gewaschen, auf Eis 0.42—0.22). — *Thompson* (2) beschreibt einen Fall von hämolytischem Ikterus mit mäßig großer Milz, geringer Anämie, zeitweise Erscheinen von vermehrten Retikulozyten und erhöhter Erythrozytenresistenz (0.40%ige Lösung), der erst nach Splenektomie einmal festgestellte Resistenzverminderung folgte. *Thompson* glaubt, daß die in ihrer Resistenz verminderten Erythrozyten schnell von der Milz zerstört werden und deshalb auch bei häufigen Untersuchungen des Armvenenblutes dem Nachweis entgehen können. Im betreffenden Falle war die Reaktion nach *Hymans van den Bergh* direkt negativ, indirekt positiv. — Auch *Sutherland* (3) beschreibt einen ähnlichen Fall: 5jähriges Kind, seit Geburt ikterisch, dabei keine Resistenzverminderung der Erythrozyten, keine nachweisbare hereditäre Natur des Leidens. Als Ursache sieht *Sutherland* eine erhöhte Aktivität des Milzretikuloendothels an. *W. Sack* (4) fand bei Untersuchung zweier blaß aussehender Brüder normale Resistenz der Erythrozyten, keine Anhaltspunkte für familiären Ikterus (beim einen der beiden Untersuchten war im 17. Jahr ein „akquirierter hämolytischer Ikterus" aufgetreten; die extirpierte Milz zeigte die anatomischen Befunde des hämolytischen Ikterus.) Entsprechendes fand *Fredbarg* (5) bei seinem Fall (Heredität nicht nachweisbar, Fehlen der sogen. hämolytischen Krisen, normale Erythrozytenresistenz, einfache Anämie). Die Monozytose von 11% faßt Verfasser ebenso wie die anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung als Funktionssteigerung des *RES* auf. *Hollós* (6) sah sieben Jahre nach Magenresektion, die durch eine Magenperforation notwendig geworden war, Auftreten „ikterischer Krisen", welche 1—2 Tage dauerten, wobei der Urin dunkel war, die indirekte Diazoreaktion im Serum positiv ausfiel, die Erythrozytenresistenz erhöht war (0.41—0.38). Gallenfarbstoffe fehlten im Harn, die Leberfunktionsprüfungen, welche angestellt wurden, seien normal ausgefallen. — *Waugh* (7) beschreibt einen Fall mit Resistenzvermehrung der Erythrozyten, kombiniert mit Zeichen perniziöser Anämie. In der Familie seien „noch mehr Fälle von Gelbsucht" bekannt. — Die Erythrozytenresistenz sei zuerst normal gewesen, unter den 4.4 Millionen Erythrozyten pro mm^3 seien getüpfelte beobachtet worden, ferner Anisozytose geringen Grades, keine Poikilozytose oder sonstige Abnormitäten, 2% Retikulozyten, erhebliche Thrombopenie, (20 000), verlängerte Blutungszeit. — Im Blutserum Diazoreaktion direkt negativ, indirekt positiv. — Auf Splenektomie trat Besserung im Sinne einer Verminderung der Blutungsbereitschaft, Anstieg der Thrombozyten auf 124 000 an. Nach 4 Jahren trat zunehmende Schwäche ein, Patient wurde blaß (Erythrozyten 890 000, Leukozyten 40 000, deutliche Anisozytose, Poikilozytose, Resistenz der roten Blutkörperchen erhöht, Hymans van den Bergh-Probe direkt stark positiv, indirekt 7 Bilirubineinheiten). *Waugh* berichtet noch von einem anderen Fall, wo sich während

der Behandlung „ein für hämolytischen Ikterus" typisches Blutbild eingestellt habe. (740 000 Erythrozyten, hyperchrome Anämie, Megaloblasten, Leukopenie 2400 Leukozyten) mit Verminderung der myeloiden Elemente, schwach erhöhte Resistenz der roten Blutkörperchen. Allmählich hätte auch die Größe der Erythrozyten abgenommen. Von der Deszendenz dieses Falles wurden 4 Kinder bekannt, von denen 3 untersucht wurden, Veränderungen im Sinne des hämolytischen Ikterus seien bei allen gefunden worden. [Positive indirekte Diazoreaktion, Veränderungen im Leukozytenbild (Hyperlobation der Kerne), Bilirubinämie, Verminderung der polymorphkernigen Neutrophilen.] Alle diese Befunde könnten für die Diagnose einer Perniciosa verwendet werden, wenn nicht das sonstige Verhalten der Erythrozyten dagegen spräche. Ein anderer Sohn habe das „typische Blutbild des hämolytischen Ikterus" gezeigt. — Der Vater habe auf Leberzufuhr typisch reagiert Besserung der Anämie, Wiederherstellung des Blutbildes mit den typischen Zeichen des hämolytischen Ikterus. Der charakteristsche kleine Durchmesser der Erythrozyten und deren sphärische Form seien erhalten geblieben. *Waugh* (7) kommt zum Schluß, daß die Veränderungen der Größe und der Form der Erythrozyten beim hämolytischen Ikterus vor allem konstitutioneller Natur seien. Verfasser meint, man könnte glauben, daß die eine eine Funktion der anderen sein könnte.

Wichtig für die Diagnose in unserem Falle waren die gefundenen hohen Retikulozytenwerte, wobei besonders die hohe Prozentzahl ganz „junger" Retikulozyten (Stufe III) in die Augen springt. Diese Entwicklungsstufe, welche im normalen Retikulozytenbild überhaupt nicht in Erscheinung tritt, war in unserem Falle sukzessive mit 5,2,7% der Retikulozyten vertreten. Hohe Retikulozytenwerte werden angegeben von *Reynolds* (8): 21jähriger Mann, bei welchem 17 Monate lang ein Ikterus mit sekundärer Anämie bestand, keine herabgesetzte Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischer NaCl-Lösung, 95% Retikulozyten. — *Baty* (49) beschreibt einen Fall mit 92% Retikulozyten. — *Heilmeyer* (10) sah in einem Falle 80% Retikulozyten bei einer Leukämie mit begleitender hämolytischer Anämie. *Heilmeyer* nimmt an, daß alle Erythrozyten im Retikulozytenstadium ins Blut übergehen und die Retikulierung erst nach zwei Tagen verlieren. Daraus könne die Blutneubildung geschätzt und in Beziehung zu der durch die Farbstoffausscheidung bestimmten Blutzerstörung gesetzt werden. Beide Größen waren etwa gleich, entsprechend der Tatsache, daß sich das Hämoglobin während der Beobachtungszeit auf der gleichen Höhe hielt. Der niedrige Hämoglobinbestand, die Anämie, wird als zweckmäßige Einrichtung betrachtet, da bei normalem Hämoglobinwert und gleichgroßer Hämoglobinmauserung an das Knochenmark noch größere (unerfüllbare) Ansprüche gestellt würden. Daher sei es nach Leberpräparatverabreichung zum Auftreten einer weiteren Retikulozytenvermehrung gekommen, welcher eine verstärkte Hä-

molyse parallel gehe, so daß im Endeffekt keine Besserung des Blutbefundes habe eintreten können. Nach *Dawson Penn* (40) ist die Anämie abhängig vom Verhältnis Blutneubildung : Blutzerstörung. Der Grad der Anämie soll nicht allein nach den Erythrozyten beurteilt werden, sondern auch nach dem Grad der Bemühungen, die das Knochenmark zeige, die Zahl der Erythrozyten aufrecht zu erhalten. Es kann infolge der starken Anämie im Blutbild zu großer Ähnlichkeit mit demjenigen der hyperchromen perniziösen Anämie kommen, eine Beobachtung, die, wie aus unserer Tabelle 1 hervorgeht, auch in unserem Falle zu machen war. *Dawson Penn* möchte annehmen, daß die geringe Zahl der Erythrozyten etwa als Anpassungsvorgang oder -zustand zu betrachten wäre, dessen näherer Mechanismus uns allerdings unbekannt wäre. Solange das Knochenmark Erythrozyten über den unmittelbaren Bedarf produziert, erhält es das Gleichgewicht aufrecht. Angenommen, das Knochenmark ermüde infolge bestimmter, die Erythrozytenbildung und -zerstörung beeinflußender Zustände wie z. B. eines septischen Prozeßes o. Ae., so kann Ikterus auftreten. Das *RES* ist in erhöhter Tätigkeit, das klinische, blutmorphologische und chemische Bild kann dann dasjenige eines hämolytischen Ikterus werden. Das wären dann die Fälle von „erworbenem hämolytischen Ikterus". Daraus schließt *Dawson Penn,* daß Symptome des hämolytischen Ikterus erworben werden können, die Bereitschaft zum hämolytischen Ikterus aber angeboren sei.

Arneth (11) unterscheidet einen erworbenen und einen familiären kongenitalen hämolytischen Ikterus. Als differentialdiagnostische Merkmale sind ihm Verschiedenheiten im roten und weißen Blutbild wichtig. Bei der kongenitalfamiliären Form fehlen oft gröbere Veränderungen an den Erythrozyten, die Werte für diese und für das Hämoglobin können sogar manchmal normal sein, doch beweisen große Mengen vitalgranulierter Erythrozyten starke Regeneration. Die Leukozyten zeigen nach *Arneth* im Remissionsstadium normale bis erhöhte Zahlen bei leichter Linksverschiebung. Bei der erworbenen Form bestehe immer eine starke Verminderung der Erythrozyten mit erheblichen qualitativen Veränderungen, die bis zu perniciosaartigen Blutbildern führen können. Der Färbeindex wäre in solchen Fällen nach *Arneth* immer über 1.0. Auch außerhalb des Anfalles bestehe eine erhebliche neutrophile Leukozytose mit starker Linksverschiebung. Es liegt hier eine Kombination von positiver und negativer Reaktion vor, bedingt durch gleichzeitige Anregung und Hemmung der Neubildung roter und weißer Blutelemente durch dieselbe Noxe. — Auch *Manini* (12) beschreibt einen Fall, der hämatologisch einer perniziösen Anämie glich, bei dem aber gleichzeitig Milztumor und Resistenzverminderung der Erythrozyten bestanden. Die Autopsie brachte keine Klärung. — Auch *Dawson Penn* (10) schildert die große Ähnlichkeit des Blutbildes gewisser Fälle von hämolytischem Ikterus mit den bei *Biermer*scher Anämie gesehenen morphologischen Befunden.—

Waugh (13) beschreibt einen Fall mit den Symptomen der perniziösen Anämie, dabei hätten in der Familie noch mehrere Personen „Gelbsucht" gehabt. — Unter der Behandlung der Anämie stellte sich bei diesem Patienten das typische Blutbild des hämolytischen Ikterus ein: zuerst Erythrozyten 740 000, hyperchromer Typ der Anämie, Neigung zum Auftreten von Megaloblasten. Bei ausgesprochener Leukopenie (2400) fiel Verminderung der myeloiden Elemente auf, dabei nur relative Lymphozytose, endlich schwach erhöhte Erythrozytenresistenz hypotonischen Lösungen gegenüber. — Hepato- und Splenomegalie. Behandlung mit Leberextrakt p. inj., mehrere Blutransfusionen. Unter dieser Behandlung Übergang des perniciosaartigen Blutbildes in dasjenige des hämolytischen Ikterus. Es verblieb eine geringe Anämie, die Erythrozyten waren kleiner als normal, trotzdem verhältnismäßig voluminöser als ihr sehr kleiner Durchmesser erwarten ließ. Alle untersuchten Kinder wiesen Zeichen eines hämolytischen Ikterus auf. — Der Vater (Patient von *Waugh)* reagierte typisch auf Lebermedikation mit Besserung des Perniciosablutbildes und Auftreten des für hämolytischen Ikterus charakteristischen Blutbildes. Der charakteristische kleine Durchmesser und die sphärische Form der Erythrozyten waren erhalten geblieben, sogar während des megaloblastischen Typus der Erythropoëse während der perniciosaartigen Phase. Das spräche dafür, daß diese Veränderungen in der Größe und Form der Erythrozyten beim hämolytischen Ikterus konstitutioneller Natur wären. — *Lovibond* (14) sah bei einem 22jährigen Mädchen eine subakute hämolytische Anämie unbekannter Herkunft, welche ein makrozytäres Blutbild darbot. Behandlung mit Leberextrakten, Eisen, Bluttransfusionen zeigten ebensowenig Erfolg wie Splenektomie. Die Resistenz der Erythrozyten war normal. Die Patientin erlag einer Streptokokkeninfektion. Bei der Autopsie fand man eine akute Lebernekrose, einen Befund, der ebenfalls als sehr ungewöhnlich anzusprechen ist.

Als ein Hauptmerkmal des hämolytischen Ikterus wird seit den Untersuchungen *Naegelis* die Mikrosphaerozytose angesehen. *Naegeli* fand bei seinen Fällen, daß die Erythrozyten besonders klein waren, daß ihre Eindellung verschwunden war und daß sie einen größeren Dickendurchmesser als die normalen Erythrozyten besaßen. Sie nähern sich der Kugelform, im Ausstrichpräparat fällt die abnorme Kleinheit der Erythrozyten auf. Hierdurch ist auch der hohe Färbeindexwert zu verstehen, bei den meisten Fällen ist in der Tat der Färbeindex höher als 1.0. Auch bei unserem Patienten stieg er oftmals über 1. — *Heilmeyer* (15) beschreibt drei Fälle mit Mikrosphärozytose, welche nach Splenektomie verschwand, wobei dann auch die Erythrozyten wieder vollkommen normale Form zeigten, woraus man im Gegensatz zu *Waugh* (cf. oben) schließen könnte, daß das Knochenmark vollwertige Erythrozyten liefert, diese dann erst durch die Tätigkeit der Milz verändert würden. — Auch *Borós* (16) sieht in der Mikrozytose ein häufiges, aber nicht

ständig vorhandenes Symptom des hämolytischen Ikterus und faßt die Mikrozytose nicht als hereditär, sondern als sekundäre Regenerationserscheinung auf. — *Kaden* (17) schließt aus Messungen an 11 Patienten mit konstitutionellem hämolytischem Ikterus, daß die Mikrosphärozytose ein grundlegendes Merkmal für den hämolytischen Ikterus ist, *Zimmermann* (18) fand sie nur bei 50% seiner Fälle. — *Whitby* und *Britton* fanden bei ihren Tierversuchen, daß die beim hämolytischen Ikterus häufige Polychromasie und Tüpfelung der Erythrozyten nur eine besondere Erscheinung der Retikulosierung darstellt, dies in Übereinstimmung mit der heute allgemeinen, durch *Schilling* begründeten Auffassung. *Naegeli* (20) betont die Anwesenheit polychromatischer Makrozyten, die in einzelnen Fällen außerordentlich stark ist und dann die enorme Reaktion des Knochenmarks anzeigt.

Ein nicht seltenes Vorkommnis ist die hohe Monozytose beim hämolytischen Ikterus *(Naegeli* bis 11%). *Klein* (21), auch *Zimmermann* (18), *Aschoff* und andere sehen in der Vermehrung oder dem Verschwinden der Monozyten einen Index für das Verhalten des Retikuloendothelialapparates. Nach *Klein* (21) besteht die Rolle, welche die Monozyten beim Ikterus allgemein spielen, darin, daß das vom Bilirubin gereizte und „angegriffene" Retikuloendothelialsystem mehr phagozytäre Zellelemente in die Blutbahn abgibt, um eben diese Reizkörper durch Phagozytose unschädlich zu machen.

Paschkis (22) berührt die Frage nach der Abstammung der großen Mononukleären und ordnet sie gleich *Naegeli* (Monozyten) dem myeloischen System zu. *Tarantola* (23) unterband bei Kaninchen die Milzvene, bzw. nahm er die Splenektomie vor, und stellte nach beiden Eingriffen eine Zellhyperplasie des retikulohistiozytären Systems fest. Besonders die erzielten Befunde in der Leber sprechen für einen histiozytären Ursprung der Monozyten.

Ein nicht seltenes Vorkommnis beim hämolytischen Ikterus sind die vergrößerten Lymphknoten, wie sie bei unserem Patienten an der Bifurkation der Trachea gefunden worden sind, und die ebenfalls als Wucherung des rentikuloendothelialen Apparates aufzufassen sind *(Zimmermann* (18), *Waugh* (7), *Dawson Penn* (10) (4 Knoten von extramedullärem Mark) und *Roth* (27)). Sie wird aufgefaßt als eine vikariierende Drüsenhyperplasie, welche für den Milzausfall einzutreten hätte. Auch die stark „aktiven" Nebenmilzen, wie sie *Waugh* (7), *Valdoni* (25) und *Meyer* (71) neben anderen Mißbildungen beim hämolytischen Ikterus sahen, sprechen für konstitutionelle Bedingtheit des hämolytischen Ikterus zum mindesten in diesen Fällen. Turmschädel ist ein weiterer Hinweis. Von hier gehen fließende Übergänge zu trophisch bedingten pathologischen Manifestationen, wie Hypertrichose, schwere Ulcera crusis, welche ohne Splenektomie kaum zur Heilung zu bringen sind und welche sich schon in früher Jugend zeigen, endlich infantiler Habitus, Mongoloid. Solche Zustände als Begleiterscheinungen des hämolytischen Ikterus beschrieben *Scherk* (27), *Seelig* und *Jaffé*

(28), *Eppinger* (29), *Friedmann* (30), *Valdoni* (25), *Meyer* (26), *Bischoff* und *Brühl* (31), *Dedichen* (32), *Meinertz* (33), *Friesdorf* (34), *Doll* (35), *Waugh* (7). Mißbildungen oder trophische Störungen konnten in der Familie unseres Patienten weder durch direkte Beobachtung noch aus der Anamnese festgestellt werden. Patient Gschw. W. wies aus einer vergrößerten Hypophyse und abnorm kleinen äußeren Genitalien auch an den Organen der inneren Sekretion keine auffallenden Befunde auf. *Waugh* (7) beschreibt einen Fall von Hypophysenhyperplasie, wo bei einem Mädchen wenige Monate nach der Splenektomie auffallend stärkere Behaarung auftrat. Auch sah *Waugh* öfters nach Splenektomie männlichen Habitus auftreten, was daran denken läßt, daß die Entfernung der Milz die Ursache für das Wachsen der Hypophyse sein könnte. *Wahlberg* (36) sagt, daß das Retikuloendothel der gesunden Milz Strukturen zeige, welche auf das Vorhandensein einer inneren Sekretion in der Milz schließen läßt. — *Jacarelli* (37) sah bei einem Fall auch Symptome endokriner Störungen, welche sich in Hypogenitalismus, verspäteter Menarche (mit 18 Jahren), besonders langen Extremitäten, basedowoiden Symptomen, ausgesprochener Hypofunktion des Magendarmkanales und der Muskulatur, sowie Melanodermie äußerten. Bei Durchsicht der Literatur findet man gerade bei den Trägern schwerheilbarer, früh aufgetretener Ulcera crurum körperlichen und intellektuellen Infantilismus, woraus man vielleicht doch auf eine gewisse Rolle der Milz im endokrinen Geschehen schließen darf, da nach Milzextirpation sich diese Symptome (in von *Freimann* beschriebenen drei Fällen, auch in demjenigen von *Jacarelli)* weitgehend zurückbildeten und die körperliche und intellektuelle Entwicklung der Patienten deutliche Fortschritte machte, so daß sie eventuell zu normalen Individuen (quoad Entwicklung) heranwuchsen. Bemerkenswert ist auch die von *Bischoff* und *Brühl* (31) stammende Nachricht über drei Schwestern, die vorher anscheinend gesund und normal entwickelt waren, nacheinander aber in ihrem 11. bis 12. Lebensjahr an Leber- und Milzschwellung erkrankten. Vom Auftreten dieser ersten Symptome an blieben die Mädchen in ihrer Entwicklung stehen, insbesondere fiel die Hemmung des Längenwachstums auf, ferner Amenorrhoë. Die Krankheit verlief dann mit typischen Remissionen, wobei die Rückfälle zunehmend schwerer wurden. Die Älteste kam mit 16 Jahren unter einem ganz schweren Krankheitsbild zur Obduktion (stärkste Anämie, infantiler Habitus, Leberzirrhose, Nebenleber mit entsprechenden Veränderungen, erhebliche Splenomegalie, Hypoplasie des gesamten Geschlechtsapparates, Schilddrüsen„hypertrophie". Über den verstorbenen Vater sind keine Nachrichten überliefert, Mutter und ein älterer Bruder sind frei von derartigen Krankheitserscheinungen gewesen.

Okunew (38) stellte in vitro Versuche über das Verhalten der Erythrozytenresistenz unter dem Einfluß von Milz und Milzextrakten an. Er fand, daß der Milzextrakt einen resistenzvermehrenden

Einfluß auf die Erythrozyten ausübt, auf Blut Ikterischer vermochte Milzextrakt keinen resistenzsteigernden Einfluß auszuüben. *Okunew* faßt die nach Milzextirpation meist auftretende Polyglobulie als Folge einer Reizung des Knochenmarkes auf, die dadurch entstehen soll, daß durch den Zerfall der Erytrozyten sowohl die Salzkonzentration als auch Zerfallsprodukte der Erythrozyten im Blutplasma vermehrt werden, diese würden dann das Knochenmark zu vermehrter Tätigkeit anregen. Herabsetzung der Erythrozytenresistenz faßt *Okunew* dahingehend auf, daß die Milz ihren resistenzfördernden Einfluß auf die roten Blutkörperchen verlöre. Er nimmt daher für den Morbus *Banti* und für den hämolytischen Ikterus nicht eine Über-, sondern eine Minderfunktion der Milz an. *Zimmermann* (18) nimmt eine gleichzeitige konstitutionelle Störung sowohl in der Funktion des Knochenmarkes als auch des gesamten Retikuloendothelialapparates an. Auch *Bamatter* (39) nimmt eine primäre Läsion des Knochenmarkes und eine sekundäre der Milz an. *Sucherini* (40) versuchte bei einem Patienten mit hämolytischem Ikterus das Retikuloenthelialsystem mittels Thorothrast zu blockieren und dadurch die Wirkung der Milz auf die Erythrozyten zu beeinflussen. Nach 1½jähriger Beobachtung soll es unter dieser Behandlung zur Heilung gekommen sein. Auch *Sutherland* (3) spricht sich im Sinne einer Hyperaktivität des Retikuloendothels der Milz aus. *Naegeli* (20) sieht neben dem konstitutionellen Faktor noch ein zweites Moment in dem Bestreben der Milz, funktionsuntüchtige Zellen zu zerstören. Erwiesen ist dieser Faktor durch die so häufig vorhandene Erythrozytenzerstörung, die zu einer Ausschwemmung einer großen Menge von Gallenfarbstoffen ins Blut, den Urin und den Stuhl führt, und meist von einer starken Anämie begleitet ist. Dieser Zerstörung arbeitet das Knochenmark entgegen, so daß alle Zeichen einer Knochenmarksuperaktivität erkennbar sind, namentlich im Auftreten zahlreicher vitalgranulierter und polychromatischer Erythrozyten, oft auch von Normoblasten, meist aber sind wenig basophil punktierte Erythrozyten im Blutbild nachzuweisen. Folge des stetig wieder aktivierten Blutkörperchenzerfalles ist die Milzvergrößerung und die Vergrößerung ihres retikuloenthelialem Apparat (spodogener Milztumor), wobei eine Hypersplenie nicht auftrete; *Naegeli* (20). Man könnte dabei von partieller Hypersplenie mit alleiniger Beeinflussung der Erythrozytenbildung sprechen, „wobei trotz intensiver Regeneration mit dauernd enormen Werten der Retikulozyten die Anämie vor Milzextirpation kaum jemals ausgeglichen wird, die Blutplättchenbildung ständig auf der Höhe des Bedarfes bleibt und kein starker Einfluß auf die Leukopoëse des Knochenmarkes stattfindet". Weiter stellt *Naegeli* fest, daß Leukopenien beim hämolytischen Ikterus nicht häufig und wohl stets nur eine temporäre Erscheinung seien. — Fälle von hämolytischem Ikterus mit Leukopenie beschreiben *Meinertz* (33), *Thomson* (2), *Waugh* (13), *Mar-*

chiafava (41) und *Gaensslen* (42), welcher letztere Leukozytose genau so häufig sah wie Leukopenie.

Beim hämolytischen Ikterus kommt selten eine Milzverkleinerung vor. Klinisch konnte bei unserem Patienten keine Milzvergrößerung festgestellt werden, was auf den bestehenden Zwerchfellhochstand zurückzuführen ist. Bei der Sektion fand sich dann eine etwas vergrößerte Milz mit den charakteristischen histologischen Befunden (vgl. pathologisch-anatomischer Teil). Angaben über nicht vergrößerte Milz finden sich bei *Escudero* (43). *Huru* (44) fand eine nur wenig vergrößerte Milz. *Thomsons* (2) Fall wies eine zuerst normalgroße Milz auf, die in der Folge stark an Größe zunahm. *Naegeli* fand meist eine vergrößerte Milz, doch waren seine Befunde in dieser Hinsicht sehr wechselnd. *Dawson Penn* (10) fand in Übereinstimmung mit *Gaensslen* (42) die Milz nur in etwa 30% seiner Fälle von hämolytischem Ikterus palpabel, dabei stellte sich meist heraus, daß die Milz autoptisch vergrößert war.

Als Charakteristikum für hämolytischen Ikterus gelten die hämolytischen Krisen: anfallweises Auftreten von hämolytischen Schüben ohne erkennbare auslösende Ursache, dabei stärkerer Haut- und Skleralikterus, meist Schmerzen im Oberbauch, allgemeine Mattigkeit, Appetitlosigkeit. In unserem Falle kann von apoplektiform aufgetretenen Krisen nicht gesprochen werden, nahm doch seit 1930, der Zeit des Beginnes der ausgesprochenen Anämie, der Ikterus und die Anämie stetig sich stärker ausprägend zu, bis zum Ende. *Manson* (45) und *Fredbarg* (5) beschreiben ebenfalls Fälle, welche ohne derartige Krisen verliefen.

Eine ziemlich häufige Reaktion beim hämolytischen Ikterus stellen die den Bluttransfusionen nachfolgenden Schüttelfröste dar. Beim Aufenthalt des Gschw. W. in der Basler chirurgischen Klinik 1930 wurde nur die erste Transfusion reaktionslos vertragen. Auf die beiden folgenden Transfusionen trat unter Schüttelfrost Temperaturanstieg ohne Zeichen stärkeren Blutzerfalles auf. 1936 bekam der Patient zwei Bluttransfusionen mit gruppengleichem, einem und demselben Spender (Bruder), entnommenem Blut, wovon die erste reaktionslos verlief, die zweite von einem Temperaturanstieg bis auf 42.2°axillar mit Schüttelfrost gefolgt war, so daß von weiteren Transfusionen Abstand genommen werden mußte, um so mehr, als auf die Transfusionen hin keine wesentliche bis gar keine Besserung in Blutbild und Befinden eingetreten war. — Auch *Doll* (35) und *Dedichen* (32) sahen bei ihren Fällen nach Transfusionen Schüttelfröste und Hyperpyrexien auftreten. *Rosenberg* (46) sah bei einem Kinde jedesmal nach der Transfusion Erbrechen und Unruhe sich einstellen. *Dawson Penn* (10) berichtet von einem Patienten, der von Kindheit an gelb gewesen sei. Im Anschluß an eine Gallenblasenoperation mußte eine Bluttransfusion vorgenommen werden, worauf unter starker Intensivierung des Ikterus der Tod eintrat. Bei einem andern Patienten traten nach jeder Transfusion Temperaturanstiege mit Schüttelfrost auf, die

Temperaturen betrugen bis 104° Fahrenheit. Er macht speziell darauf aufmerksam, wie vorsichtig man gerade bei diesem Leiden mit der Verabreichung von Bluttransfusionen sein soll.

Besonders auffallend ist das häufig konstatierte Zusammentreffen von hämolytischem Ikterus mit Zugehörigkeit des Trägers zu Blutgruppe O. Bei fünf Brüdern unseres Patienten konnte die Blutgruppe bestimmt werden, vier derselben sowie unser Patient gehören auch der Blutgruppe O an, nur einer der Gruppe A. — *Dedichen* (32) berichtet von zwei Brüdern, die zur Gruppe A, und von zwei anderen Patienten, welche der Gruppe O gehörten. *Hittmayer* fand bei zehn Patienten Gruppe O, deren Eltern zu anderen Gruppen gehört haben sollen. Er nimmt eine schnellere Zerstörung der Erythrozyten nach der Transfusion an, die dann zum Temperaturanstieg unter Schüttelfrost führen soll. — *Mino* (47) schließt aus dem Resultat seiner Resistenzbestimmungen nach *Simmel,* die er im Anschluß an Transfusionen vornahm (bei einem sehr ausgeprägten, schweren Fall von hämolytischem Ikterus), daß die transfundierten Erythrozyten rasch der Zerstörung anheim fielen. Ferner zeigte sich, daß auch die Resistenz der zugeführten Erythrozyten rasch abnimmt, wodurch auch z. T. ihre rasche Zerstörung erklärt sein dürfte. Der Grund für die verminderte Widerstandskraft der Erythrozyten gegen Zytolyse muß also nicht nur in endogenen, sondern auch in äußeren Faktoren gesucht werden.

Heilmeyer (15), *Naegeli* (20), *Kaznelson* und *Gaensslen* fanden während der Operation im Milzvenenblut einen höheren Bilirubinspiegel als im Milzarterienblut. Sie schließen daraus auf eine milzbedingte, nicht vererbbare Form. *Meyer* (26) fand während der Splenektomie in der Milzvene 4 mg%, in der Armvene gleichzeitig 2.6 mg% Bilirubin. *Kuru* (44) fand einmal den Bilirubingehalt in Milzvene und Milzaterie gleich groß. Nach einer Beobachtung von *Ghiron* (48) soll bei zweien seiner Fälle das während der Operation aus der vena splenica gewonnene Blutserum im in vitro-Versuch stark hämolysierend auf die roten Blutkörperchen des Kranken gewirkt haben. Dagegen hatte das aus dem allgemeinen Kreislauf gewonnene Blutserum keine hämolytische Wirkung, was uns einen Hinweis auf die Rolle der Leber in der Paralysierung der Hypersplenie geben kann. *Heilmeyer* (15) und *Zimmermann* (18) sahen starke Urobilinogenausscheidung in Stuhl und Harn, wie bei unserem Patienten (bei allen ihren Fällen). *Roth* (24) und *Heilmeyer* (9) sahen auch starke Urobilinurie ohne Galenfarbstoffausscheidung durch den Harn, *Le Calvé* (49) im Urin reichlich Urobilinogen, aber kein Bilirubin, während *Zimmermann* (18) bei zwei Patienten im Harn Bilirubin in Spuren fand.

Zu den diagnostisch wichtigen Befunden wird auch der hohe Bilirubinwert im Serum gezählt, wie ihn insbesondere *Meinertz* (33), *Curschmann* (50), *Kuru* (44), *Gaensslen* (51), *Adler* (58) feststellten, wobei Werte bis zu 44 mg% gemessen wurden. Unter 214 Fällen mit einem 2 mg% erreichenden Bilirubinwert im

Blutserum fand *Rozendaal* (53) 60 Fälle von hämolytischem Ikterus (hierbei immer positive indirekte Diazoreaktion im Blutserum). Es muß eine intensive Hämolyse stattfinden, wenn es zu Bilirubinanstieg im Serum auf solche Werte kommen soll. *Rozendaal* denkt auch an Gleichgewichtsstörungen im vegetativen Nervensystem, die bei solchen Patienten gehäuft vorkommen sollen und nach seiner Ansicht beim Zustandekommen der Hyperbilirubinämie eine ätiologische Rolle spielen sollen. *Dawson Penn* (40) nimmt zwei Formen der Hyperbilirubinämie an. Bei der einen soll das Plasmabilirubin erst die Leberzelle passieren und mag dort vielleicht modifiziert werden, die zweite soll dadurch charakterisiert sein, daß das Bilirubin direkt in den Kreislauf gelangt ohne in Kontakt mit der Leberzelle zu kommen. Auch *Aschoff* (54) bezeichnet als Bilirubin I den normalerweise im Blut auftretenden Farbstoff, der die indirekte Diazoreaktion gibt. Erst bei der Ausscheidung durch die Leberzelle soll die Umlagerung in Bilirubin II erfolgen, welches die direkte Diazoreaktion gibt. Die Bildung des Bilirubin I geschähe nach diesen Autoren also anhepatozellulär, aus ihm entstünde durch Leberzellpassage das Bilirubin II. An anderer Stelle betont *Aschoff* (55), daß die Bildung von Gallenfarbstoffen in den Leberzellen besonders beim Ikterus nicht nachgewiesen ist. Ikterus kann ohne jede funktionelle Störung der Leberzelle vorkommen, wie z. B. beim Neugeborenen. Die Gallenfarbstoffbildung geschieht überall im Retikuloendothelialapparat, wobei die Gegenwart von Gallenkapillaren wichtig ist. *Aschoff* erwähnt eine Veränderung des Bilirubins durch die Leberzellen bei dessen Ausscheidung. Er verlegt die Umwandlung des Bilirubins I, d. h. des Bilirubins mit indirekter Reaktion nach *Hymans van den Bergh* in das Bilirubin II (Bilirubin mit direkter Reaktion) direkt in die Leberzelle. Hiefür sprächen Beobachtungen von *Barron* und *Burnstead,* wo beim Resorptionsikterus das indirekte Bilirubin zunächst in der Lymphe, dann im Blut und erst Stunden später das direkte Bilirubin II auftrat. *Aschoff* prägte auf Grund dieser Beobachtungen den Satz von *Minkowski* und *Naunyn:* „Ohne Leber kein Ikterus" um in: „Ohne mangelhafte Ausscheidung des außerhalb der Leberzellen gebildeten Gallenfarbstoffes durch die Leber keine Gelbsucht." *Levy* glaubt, daß das Bilirubin des dynamischen Ikterus deshalb nicht die direkte Bilirubin(Diazo-)reaktion gibt, weil es noch mit dem Globin des Blutfarbstoffes im Zusammenhang stehe. Spaltete er dieses ab (z. B. durch Pepsinsalzsäure), so fand er, daß dasselbe Serum, das zuerst nur die verzögerte Diazoreaktion gegeben hatte, jetzt prompt direkte Reaktion gab. Er nimmt daher an, daß die Spaltung des Komplexes physiologischerweise in der Leberzelle vor sich gehe. Nur das globinfreie Bilirubin kann die Niere passieren, während das Bilirubineiweiß zurückgehalten wird, da ja die gesunde Niere für Eiweiß undurchlässig ist. Damit wäre sehr gut die Bilirubinurie des mechanisch Ikterischen sowohl als auch das Fehlen des Bilirubins im Harn bei hämolytischem Ikterus erklärt.

Paterni (56) und andere schreiben den beiden Bilirubinmodifikationen chemische Verschiedenheit zu, wobei als Herkunftsort der direkten Reaktion die Leber und für das indirekt reagierende Bilirubin das retikuloendotheliale System anzusehen wären. *Pietra* (bei Paterni) denkt an verschiedene Oxydationsstufen. *Van den Bergh* und *Lepehne* (cf. 6 bei Dollós) nehmen zwei chemisch verschiedene Bilirubinarten an. *Leschl, Hoover* und *Blankenhorn* (ibid.) konnten durch Ultrafiltration die Verschiedenheit der Molekulargröße bei beiden Bilirubinmodifikationen feststellen. Nach *E. Adler* und *Strauß* (ibid.) ist die Verschiedenheit der Bilirubine vom Kolloidzustand des Serums abhängig. Je niedriger der Globulingehalt des Serums, um so rascher ist der Ablauf der Reaktion. *Ellinger* (ibid.) ist der Auffassung, daß Einwirkungen im Sinne einer Herabsetzung der Serumviskosität und des Quellungsdruckes die Diazoreaktion beschleunigen. Nach *Mclee, Collinson, Foneweather* (ibid.) ist das Bilirubin I an Eiweißkörper, das Bilirubin II an Alkalien gebunden, dementsprechend könne es in angesäuertem Serum nicht zu einer direkten Reaktion kommen. *Hollós* (6) und *Weiß* (6) können diese Annahme nicht bestätigen. Für *Meinertz* (33) besteht kein Zweifel, daß das Bilirubin beim hämolytischen Ikterus in einer andern Form im Blute kreist als bei anderen Ikterusarten. *Ohno* (57) betont, daß durch die neueren Untersuchungen über die Bilirubinbildung in der Milz und im retikuloendothelialen Apparat im allgemeinen die These von *Minkowski* und *Naunyn* (ohne Leber kein Ikterus) nicht mehr haltbar sei, daß man aber Bilirubinbildung und Ikterus nicht gleichsetzen dürfe.*Hijeda* (cf. 57) konnte zeigen, daß der Toluylendiaminikterus ein Resorptionsikterus ist. Gallengangswände werden durchlässig und Bilirubin tritt in die Lymphbahn über. *Yuassa* (58) fand, daß in den Frühstadien des Toluylendiaminikterus in der Lymphe eine dreifach höhere Bilirubinkonzentration bestand als gleichzeitg im Blut. Unterbindet man den ductus thoracicus, so bleibt der Ikterus aus *(Hijeda).* Anastomosiert man die Milzvene zweier Parabiosehunde, nachdem Hund I mit Toluylendiamin vergiftet worden war, so tritt beim gesunden Hund der Ikterus früher auf als beim vergifteten. Für *Hijeda* spielt die Hämolyse für die Entstehung des Ikterus nur eine ganz untergeordnete Rolle. Verbindet man Milzvene mit der vena cava inferior, so kann man das Auftreten des Ikterus bis zu 14 Stunden hinausschieben, was gegen die hepatolienale Lehre *Eppingers* spricht. Die Leber wird weniger einer chemischen Schädigung ausgesetzt als wenn das Blut aus der Milz direkt durch die Pfortader zur Leber strömt. *Hijeda* denkt auch an eine entgiftende Funktion der Lunge. Daß es zu einer Gelbsucht ohne die geringste allgemeine Leberschädigung kommen kann, scheint dem Autor ebenso wie *Naegeli* fraglich. Der Erfolg der Splenektomie ließe sich durch mechanische Entlastung der Leber erklären. Den Neugeborenenikterus erklärt *Hijeda* durch eine noch bestehende Unfähigkeit der Leber, das reichliche Bilirubin auszuscheiden. Er betont,

daß es noch nie gelungen sei, einen echten hämolytischen Ikterus im engsten Sinne ohne Funktionsstörung der Leber festzustellen, wie auch beim Vorhandensein eines Milztumors die Leber mehr oder weniger verändert zu sein pflege (*Bant*ische Krankheit). Auch *Ohne* (57) glaubt, daß beim hämolytischen Ikterus eine funktionelle oder histologische Schädigung der Leber eine Rolle spiele. Es ist auch noch nicht erschöpfend untersucht, ob ein Ikterus sensu strictiori ohne jede Beteiligung der Leberzellen vorkommen kann. Dies bleibt immer noch ein schwieriges Problem, selbst wenn man einwandfrei eine anhepatozelluläre Gallenfarbstoffbildung bestätigen könnte; ist es ja zur Zeit noch nicht möglich, einwandfrei festzustellen, ob irgendeine Funktionsstörung der Leberzellen vorliegt oder nicht.

In Übereinstimmung mit dem bei unserem Fall Beobachteten wird von allen Autoren betont, daß beim hämolytischen Ikterus sich nie helle, ungefärbte Stühle finden mit Ausnahme derjenigen Fälle, wo neben dem hämolytischen Ikterus noch eine gröbere Leberparenchymschädigung oder eine Behinderung des Gallenabflusses besteht. Sehr dunkle Farbe von Stuhl und Urin ist meist für hämolytischen Ikterus charakteristisch. Auch betonen alle uns zugänglichen Autoren, welche sich über diesen Punkt äußern, das für hämolytischen Ikterus „spezifische" goldgelbe bis grünlichgelbe, in der Intensität stets wechselnde Hautkolorit, das oft mit auffallend geringer Verfärbung der episkleralen Bindehaut einhergehe, was allerdings bei unserem Falle nicht zutrift.

Thompson William P. (59) fand bei 30 Fällen von hämolytischem Ikterus dieselben charakteristischen Milzveränderungen, nämlich kleine Malpighische Knötchen, Erweiterung der venösen Sinus, die häufig leer gefunden werden, Sinusendothelien in die Lumina hineinragend, diffuse Infiltration der Pulpa durch dicht zusammengeballte Erythrozyten. Allein auf Grund dieser Veränderungen darf die Diagnose eines hämolytischen Ikterus gestellt werden. Auch *Thomson* (2), *Waugh* (7) fanden in der extirpierten Milz vorragende Malpighische Körperchen und wenigen halbflüssigen Pulpaanteil. Die Trabekel waren weder an Zahl noch an Stärke vermehrt, es wurde eine geringe Vermehrung der arteriellen Gefäße mit hyaliner Degeneration an vielen Stellen, verbunden mit Kollaps bis Verschluß des Gefäßlumens gefunden. Die nächstgelegenen Malpighischen Körperchen erschienen leicht hyperplastisch, gelegentlich mit Keimzentren, die Pulpa stellenweise atrophisch und schwach hämorrhagisch. Die Sinus waren weit klaffend und enthielten spärlich Blutzellen. — In der Pulpa waren gelegentlich Haufen gelben, körnigen Pigmentes, das negative Eisenreaktion gab (Turnbull und Pals), nachweisbar. Bei der Sektion fand sich eine akzessorische Milz mit dicker Kapsel, ohne Vermehrung der Trabekel, mit dünnwandigen kollabierten Arterien ohne hyaline Degeneration, wenig sichtbaren Malpighischen Körperchen, die in der roten Pulpa verschwanden, die großen Retikulumzellen

waren vermehrt, die venösen Sinus waren vorquellend, die Lymphknötchen zeigten keine „Keimzentren" und keine Vermehrung des retikulären Anteils. Die weiten Sinus zeigten zahlreiche vergrößerte, geschwollen aussehende Reticulumzellen, keine Erythropoëse. *Sjövall* und *Ivarsson* (60) fanden bei sieben Fällen von hämolytischem Ikterus Hyperplasie, vorzugsweise des retikulären Pulpagewebeanteils, konstant auftretend. Der normale Zelltypus war dabei erhalten, es ließ sich keine Induration finden. Die kennzeichnende Blutüberfülle in den Maschenräumen des Retikulärgewebes war hochgradig und hatte Tendenz, speziell die intersinuösen Teile zu befallen. Nach *Naegeli* ist die Milz beim hämolytischen Ikterus sehr blutreich, groß und weich, zeigt keine Bindegewebszunahme und nur minimale Eisenspuren in den Monozyten und Sinusendothelien, was auch von *Waugh* (7) betont wird. Die Milzpulpa sei strotzend mit Blut angefüllt. — *Dawson Penn* (10) stellte Kapselverdickung, Trabekelfibrose, Kleinheit der Malpighischen Körperchen (sie schienen aus wenigen Lymphozytenhäufungen zu bestehen), starke hyaline Degeneration der Arterien- und Venenwände, Blutanschoppung in der Pulpa, kleine und kollabierte Venensinus fest, nicht aber Vermehrung der Retikulumzellen, noch Fibrose im Pulpabereich. Er wies auch „aktives Hämoglobin" nach, der Eisengehalt der Milz sei jedoch geringgradig. *Roth* (24) sah bei einer Splenektomie eine Milzarterie vom Kaliber einer art. femoralis, die Milzvene von Daumendicke, außerdem eine große Zahl von akzessorischen Milzarterien und -venen. Histologisch fand er verdickte Kapsel, zellarmes Bindegewebe mit Infiltration, auffallend spärliche und kleine Lymphfollikel. Die Trabekel waren sehr kräftig, die Bindegewebsfasern daselbst mit amorphem, eisenhaltigem Pigment imbibiert. Die Pulpa zeigte stark entwickelte Stränge und stark erweiterte Venensinus mit hohen, stellenweise scholligem Eisenpigment wurden festgestellt. Ein fast mit dem unsrigen identisches Bild beschreibt *Ceelen* (61): Die extirpierte Milz zeigte eine ungeheure Überschwemmung des Pulpagerüstes mit Erythrozyten, während die Sinus nur spärliche Erythrozyten enthielten. *Geelen* fand in zahlreichen Sinus eine eigenartige Masse, die sich aus ganz feinen „molekularen" und umfangreicheren, in der Größe sehr wechselnden, fast völlig farblosen Tröpfchen und Kügelchen zusammensetzte, deren Umfang aber durchwegs kleiner war als derjenige eines roten Blutkörperchens. Die Masse gab positive Eisenreaktion. Die histologischen Bilder machen die Auffassung wahrscheinlich, daß es sich um Abbauprodukte protoplasmatischer Ausfällung oder um Gerinnungsprodukte untergehender Erythrozyten handle und daß diese Bildungen der morphologische Ausdruck der gesteigerten intralienalen Hömolyse sind oder mindestens in engerem Zusammenhang mit hämolytischen Vorgängen stehen. Diese hier beschriebenen Veränderungen ähneln dem histologischen Befund bei unserem Fall, wo wir eine sehr blutreiche Milz „hyperplastische" Pulpa und starke Hämosiderose fanden. Es fanden sich

auch bei unserem Falle an mehreren Stellen kleine Konkrementbildungen, meist in der Kapsel oder in Gefäßnähe gelegen, vereinzelt auch im Follikelzentrum, die eine gewisse Struktur zeigten, indem sie feine periphere spießförmige Ausläufer aussandten, so daß das Bild solcher Konkremente gewissermaßen an Drusen erinnerte. *Kuru* (44) fand im Sinusendothel keine Eisenpigmentablagerung. — *Dawson Penn* (10) fand die Leber verändert wie bei perniziöser Anämie, reichliche Ablagerung braunen, eisenhaltigen Pigmentes, ferner fettige Infiltration der Leberparenchymzellen.

In unserem Falle besonders imposant war die ganz enorme Hämosiderose der Nieren, die speziell in den Glomeruli lokalisiert war, während wir bei *Dawson Penn* die Angabe finden, die maximale Hämosiderinablagerung finde sich in den tubuli contorti und Henleschen Schleifen. — Das Knochenmark zeigt bei *Dawson Penn* (10), *Waugh* (7), *Gaensslen* hochrote Farbe, wenig Fett. Normoblasten wurden zahlreicher als Megaloblasten gefunden, das Knochenmark zeigt einen ausgesprochener erythro- als leukoblastischen Charakter. Bei einem der Fälle *Dawson Penns* fanden sich unter der Pleura parietalis in der Höhe vom 6.—10. Thorakalwirbel 4 Knoten extramedullären markartigen Gewebes, in fester Verbindung mit dem Knochen; beim Versuch, diese Masse von der Unterlage abzulösen, nahm sie ein zottiges Aussehen an, auf dem Schnitt erschien sie rot und homogen.

Eine nicht allzugroße Seltenheit stellen die vergrößerten Lymphknoten dar, die man besonders häufig nach Splenektomie sieht. *Roth* (24) glaubt, daß die Tätigkeit der Milz von den mesenterialen Lymphknoten übernommen werden kann. *Waugh* (7) sieht in der Existenz der vergrößerten retroperitonaealen Lymphknoten, der Knochenmarkshyperplasie und der Beschaffenheit der Nebenmilz Beweise gegen alle die vorgebrachten Theorien, welche beim hämolytischen Ikterus die Milz an erste Stelle setzen wollen. *Waugh*'s Fall wies retikuläre Wucherung in den Lymphknoten auf, auch in der Leber waren Rundzellen gehäuft eingelagert, daneben bestand eine Atrophie der Glissonschen Kapsel. *Waugh* betont, daß in der Leber das Parenchym „gedunsen" gewesen sei mit „parenchymatöser fettiger Degeneration". Es fielen weite interzelluläre Gefäßräume, sehr weite Kapillaren, deren flache endotheliale Elemente mit sehr zahlreichen phagozytierenden Histiozyten oder Kupfferschen Sternzellen vergesellschaftet waren, ferner sehr große Massen extrazellulären Pigmentes auf, welches letztere keine Eisenreaktion gab. Im Gegensatz zu unserem Fall fand *Waugh* keine Gallenthromben, in den Nieren keine Hämosiderin- oder anderweitige Pigmentablagerungen. *Aschoff* (62) fand Erythrozyten und Hämoglobin in den vergrößerten *Kupffer*schen Sternzellen, erhob aber einen negativen Befund in den Leberparenchymzellen.

Ganz kurz seien noch einige therapeutische Fragen gestreift. Allgemein die sichersten und besten Resultate werden von den Autoren beschrieben, welche ihre Patienten der Splenektomie zuführten.

Waugh (7) sah bei einem wegen Thrombopenie splenektomierten Fall nach dieser Operation erst einen hämolytischen Ikterus auftreten und kann die bis jetzt geltenden pathogenetischen Vorstellungen über den hämolytischen Ikterus mit dieser seiner Beobachtung nicht in Einklang bringen; denn, sagt er, es kann doch keineswegs die Milz die ausschlaggebende Bedeutung für die Ikterusentstehung haben, wenn sich der hämolytische Ikterus erst nach der Splenektomie einstellt. Darum hält er auch die Indikation zur Splenektomie nicht für gegeben. Roth (24) berichtet von einem 37jährigen Patienten, bei welchem zwei bzw. fünf Jahre nach der Milzentfernung zwei typische hämolytische Krisen auftraten mit Urobilinurie ohne Gallenfarbstoffe im Urin, was gegen den Stauungsikterus spricht, auch Schmerzen wurden nicht angegeben. *Roth* sieht in diesem Falle die Tätigkeit der Milz durch die mesenterialen Lymphknoten übernommen. — *Kaznelsons* Fall kam in einem hämolytischen Anfall nach Splenektomie ad exitum. Auf Grund des Farbstoffgehaltes des Blutes verschiedener Organgebiete kommt *Kaznelson* zum Schluß, daß in solchen Fällen die Lungen der Hauptherd der Hämolyse sein könnten, nachdem schon *Eppinger* an eine solche Möglichkeit gedacht hatte. Bei unserem Falle Gschw. W. wies die Lunge neben eigentlichen pneumonischen Herden starke Desquamativentzündung, Oedem, ziemlich reichliche hämosiderintragende Zellen auf.

Lebertherapie oral und parenteral versuchten *Jedlicka* und *Várádi* (63) bei drei Fällen, *Rosenberg* (64) bei zwei Patienten, *Battaglini* und *Blasi* (65) bei zwei weiteren Patienten und *Meinertz* (33) bei einem Kranken. Von ihnen sah keiner irgendeinen Erfolg, so daß man im ganzen davon abgekommen ist. Die Amerikaner glauben, daß die Lebertherapie eine Substitutionstherapie sei oder daß es sich um Paralysierung der Giftwirkung auf das Knochenmark handelt, vielleicht auch um beides. *Battaglini* und *Blasi* (65) verabreichten ihren beiden Fällen im Anschluß an die erfolglose Leberbehandlung Milz (250 g/die), was deutliche Besserung zur Folge gehabt habe, die auch nach Absetzen der Milztherapie angehalten habe. *Alessandri* (66) und *Valdoni* (25) unterbinden die Milzarterie, da diese Methode technisch einfacher und für den Patienten weniger gefährlich als die Splenektomie ist und da auch nach dieser letzteren nicht alle Erscheinungen sich zurückbilden. Die Resistenz bleibt erniedrigt, die Mikrosphärozytose verschwindet ebenfalls in den meisten Fällen nicht. *Meyer* (26) und *Jacobi* und *Th. Naegeli* (67) sahen nach Milzbestrahlung mit Röntgenstrahlen keine Besserung, so daß ihre Fälle erst durch Splenektomie klinisch geheilt wurden.

Überblicken wir nun das Symptomenbild unseres Falles, so kann aus einem Vergleich mit der zitierten Literatur der Schluß gezogen werden, daß wir es im vorliegenden Falle sicher mit einem hämolytischen Ikterus zu tun haben, der zwar atypisch verlief, jedoch kein Symptom zeigte, das nicht irgendwo in der Literatur im Zu-

sammenhang mit dieser Krankheit beschrieben wäre. Unser Fall liefert also nur Material zur Stützung der verschiedenen Beobachtungen atypischer Fälle von hämolytischem Ikterus, ohne die Grenzen des schon bekannten Krankheitsbildes in irgendeiner Richtung modifizieren zu können.

Noch weniger können wir die Prätention hegen, eine bestimmte Antwort auf die Frage zu geben, ob unser Fall zur Abklärung des Problems dienen könne: Gibt es einen akquirierten hämolytischen Ikterus? Die Familienuntersuchung, die eine conditio sine qua non zur Stellung der Diagnose des *Hayem*schen Typus des hämolytischen Ikterus ist, wie von verschiedenen Seiten mit berechtigter Schärfe gefordert wird, konnte nicht mit der erwünschten Vollständigkeit durchgeführt werden. Das Prostulat der Familienuntersuchung wird, besonders, wenn es in Kreisen, die den Zielsetzungen der wissenschaftlichen Medizin ohne Verständnis gegenüberstehen, realisiert werden soll, immer auf große Schwierigkeiten stoßen, zumal der Nutzen für die Untersuchten nicht unmittelbar mit Händen zu greifen ist und es sich oft um sehr große Familien handelt.

Tabelle I.
Zusammenstellung der morphologischen Blutbefunde bei Gsch. W.

	1928	7. 1.	10. 1.	15. 1.
1. Hämoglobin		44%	48%	50%
2. Erythrocyten	2 160	000	2 330 000	
3. Färbeindex		1,04	1,04	
4. Leucocyten	4	700	4 000	
	1930 20. 8.	5. 9.	8. 9.	11. 9.
1. Hämoglobin	27,4%	27%	30%	38%
2. Erythrocyten	1 530 000	1 928 000	2 496 000	1 928 000
3. Färbeindex	0,9	0,70	0,62	1,3
4. Normoblasten	1 gefunden	—	—	—
5. Megaloblasten	—	—	—	—
6. Leucocyten	1 650	1 640	1 700	2 900
7. dav. polymorphk.	19,5%			
8. absolute Zahl	*321 75*			
9. stabkernig	34%			
10. absolut	*561*			
11. eosinophil	—			
12. basophil	0,5%			
13. absolut	*8,25*			
14. myelocyt.	2,5%			
15. absolut	*41,25*			
16. monocyt.	16,5%			
17. absolut	*272,25*			
18. lymphocyt.	26,5%			
19. absolut	*437,25*			
20. Plasmazellen	0,5%			
21. absolut	*8,25*			
22.				
	1930 18. 9.	1. 10.	2. 10.	11. 10.
1. Hämoglobin	38%	27%	26%	36%
2. Erythrocyten	2 016 000	2 040 000	1 456 000	2 112 000
3. Färbeindex	0,95	0,67	0,91	0,82
4. Normoblasten	—	—	4 auf 330	22 00
5. Leucocyten	4 800	1 500	2 320	—
6. dav. polymorph.			16%	7,3%
7. absolut			*371,2*	*160,6*
8. stabkernig			8,7%	8%
9. absolut			*201,84*	*176*
10. eosinophil			3%	5%
11. absolut			*69,6*	*110*
12. basophil			0,7%	—
13. absolut			*14,24*	—
14. monocyt.			20,3%	16%
15. absolut			*470,96*	*352*
16. lymphocyt.			51%	63,7
17. absolut			*1 183,2*	*1 401,4*
18. Plasmazellen			0,3	—
19. absolut			*6,96*	
			Anisocyt. Polychro. leichte Poikilocyt. wenige punkt. Ery.	Anisocyt. zieml. viel punkt. Ery. leichte Poikylocyt. Polychromasie

Tabelle II.

	1936. 2. 3.	5. 3.	9. 3.	13. 3.
1. Hämoglobin	24%	30%	22%	32%
2. Erythrocyten	1 700 000	1 900 000	1 366 000	1 332 000
3. Färbeindex	0,7	0,84	0,81	1,23
4. Normoblasten	5/330		1/100	6/100
5. Leucocyten	2 000	2 200	2 000	1 600
6. dav. polymorph.	41,3%	—	7%	23%
7. stabkernig	2,3%	—	—	1%
8. eosinophil.	1,3%	—	0%	4%
9. basophil.	0,7%	—	0%	0%
10. myelocyt.	0,3%	—	0%	0%
11. monocyt.	5,7%	—	33%	14%
12. lymphocyt.	48,4%	—	59,5%	58%
13. Plasmazellen	0%	—	0,5%	0%
14. Reticulocyten	177 0/00			326 0/00
I.	52%			54%
II.	43%			44%
III.	5%			2%

	1936. 17. 3.	24. 3.	28. 3.	
1. Hämoglobin	30%	24%	26%	
2. Erythrocyten	1 316 000	1 200 000	1 104 000	
3. Färbeindex	1,15	1,0	1,18	
4. Normoblasten	7/100	0,7/100	—	
5. Megaloblasten	0,7%	—		
6. Leucocyten	4 600	1 800	1 900	
7. dav. polymorph.	61,3%	52,5%	40%	
8. stabkernig	3,7%	3,5%	9%	
9. Myelocyt.	0%	0%	1%	
10. eosinophil.	1,7%	3,0%	1%	
11. basophil.	0,7%	2%	0%	
12. lymphocyt.	21,7%	24%	29%	
13. Plasmazellen	1%	0%	0%	
14. monocyt.	10%	15%	20%	
15. Reticulocyten	420 0/00			
I.	53%			
II.	40%			
III.	7%			

Immer fanden sich eine feine Polychromasie, basophil punktierte Erythrocyten, leichte Poikilocytose, starke Anisocytose. Die Blutplättchen waren am 9. 3. 36 stark vermehrt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. *Paschkis,* Karl, Wiener klinische Wochenschrift, 1930/I, 166—168.
2. *Thomson,* A. P., Lancet, 1933/II, 1139—1141
3. *Sutherland,* D. M., Lancet, 1933/II, 864—865.
4. *Sack,* W., Med. Klinik, 1931/II, 1641—1642.
5. *Fredbärg,* Telemak, Acta Paediatrica (Stockh.) 1930, X, 158—166, ref. Kongreßzentralblatt für Innere Med. 1930, LX, 447.
6. *Hollós,* Ludwig, Klinische Wochenschrift, 1929/II, 1455—1456.
7. *Waugh,* Theo R., Folia haematol. (Leipzig), 1932, XLVIII, 248—260.
8. *Reynolds,* George P., Amer. J. Med. Science, 1930, CLXXIX, 549—553.
9. *Heilmeyer,* Ludwig, Dt. Arch. f. klin. Med. 1932, CLXXII, 628—645.
10. *Dawson of Penn,* Lord, Brit. Med. J. 1931, Nr. 3673, 921—928 und Nr. 3674, 963—966, und
11. *Arneth,* Folia haematol. (Leipzig) 1928, XXXVI, 395—397.
12. *Manini,* Leonida, Giorn. Clin. Med. 1927, VIII, H. 2, 41—61, ref. Kongreßzentralblatt für Innere Med. XLVI, 225.
13. *Waugh,* Theo R., Folia haematol. (Leipzig) 1935, LXII, 291—303.
14. *Lovibond,* J. L., Lancet, 1935/II, Nr. 25,
15. *Heilmeyer,* Ludwig, Arch. klin. Med. CLXXVIII (1935), 89—102.
16. *von Boros,* J., Magyar. orvosi arch. 1925, XXVI, 171, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. 1926, XL, 69.
17. *Kaden,* Russel L., Amer. J. Med. Sci. 1934, CLXXXVIII, 414—419.
18. *Zimmermann* Oskar, Wiener Klinische Wschr. 1932/II, 958—964.
19. *Whitby,* L. E. H., and *Britton,* C. I. C., Lancet, 1933/I, Nr. 22, 1173.
20. *Naegeli,* Otto, Einschlägige Kapitel in Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.
21. *Klein,* Nikolaus, Z. klin. Med. 1933, CXXIV, 497—505.
22. *Paschkis,* Karl, Virch. Arch. 1926, CCLIX.
23. *Tarantola,* E., Pathologica, 1933, XXV, Nr. 506, 848, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LXII, 225.
24. *Roth,* O., Folia haematologica (Leipzig) 1927, XXXV, H. 1/2, 1—6.
25. *Valdoni,* Pietro, Policlinico, Sez. Chir., 1929, XXXVI, 137—172, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LIV, 340.
26. *Meyer,* Helmuth, Klinische Wschr. 1927/II, 1277.
27. *Scherk,* G., Dt. Med. Wschr., 1931/II, 1146—1148.
28. *Seelig,* S. und *Jaffé,* Käte, Klin. Wschr. 1930/I, 840.
29. *Eppinger,* Hans, Klinische Wschr. 1930/I, 10,
30. *Friedmann,* Lewis J., Amer. J. Roentgenol. 1928, XX, 440—444.
31. *Bischoff,* Hans, und *Brühl,* R., Z. Kinderheilk. 1926, XL, H. 6, 702.
32. *Dedichen,* H.-G., Acta Med. Scand. (Stockh.), 1932, 411—430.
33. *Meinertz,* J., Med. Klin., 1933/I, 539—540, 73—78.
34. *Friesdorf,* Karl, Mitt. a. Grenzgeb. Med. u. Chir. XLI, H. 1, 127—130.
35. *Doll,* Mitt. a. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1926, XL, H. 1, 12.
36. *Wahlberg,* Joh., Arb. Pathol. Inst. U. Helsingfors 1935, VIII, H. 1/2.
37. *Jacarelli,* Enrico, Policlinico, Sez. Med. XL, 1933, 632—648, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LXXII, 534.
38. *Okunew,* D. F., Z. ges. exper. Med. 1926, LIII, 513.
39. *Bamatter,* Frédéric, Sang, IV, 1—56.
40. *Luccherini,* Policlinico, Sez. prat., 1934, 1318—1321, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. 1935, LXXIX, 154.
41. *Marchiafava,* E., Policlinico, Sez. Med. 1931, N. 3, 105, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LI, 413.
42. *Gaensslen,* M., Klin. Wschr. 1927, Nr. 20, 929—933.
43. *Escudero,* Pedro, Arch. Argent. enfermed. apar. digest. y nutric. 1926, II, 871—880, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. XLVII, 178.

44. *Kuru,* Masaru, Mitt. Med. Ges. Tokio, 1930, XLIV, 442—443.
45. *Manson,* J. S., Brit. Med. J., 1928, Nr. 3499, 131—132.
46. *Rosenberg,* Johanna, Z. f. Pathol. 1926, XXXIV, H. 2, 288.
47. *Mino,* Prospero, Arch. Sci. Med. 1931, LV, 663—685, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LXV, 832.
48. *Ghiron,* M., Boll. Accad. Med. Roma, 1930, LVI, 215—217, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LXI, 93.
49. *Le Calvé,* J., Presse Méd. 1926, XXXIV, Nr. 89, 1395.
50. *Curschmann,* Hans, Dt. Z. Nervenheilk. 1931, CXXII, 119—125.
51. *Gaensslen,* M., Dt. Arch. klin. Med. 1922, CXL, H. 1/2, 210.
52. *Adler,* A., Münchn. Med. Wschr. 1929/I, 454—455.
53. *Roznedaal,* Hendrik M. etc., J. Amer. Med. Assoc. 1935, CIV, 374—381.
54. *Aschoff,* Ludwig, Med. Klin. 1932, Nr. 45, 1553.
55. *Aschoff,* Ludwig, Versammlg. westd. Path. Wiesbaden 1932.
56. *Paterni,* Ludovico, Arch. Pat. e Clin. Med. 1929, VIII, 141—162, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LIV, 690.
57. *Ohno,* Yukizo, Klin. Wschr. 1929, 2188—2191.
58. *Ynassa,* D., Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1928, LXXIX, H. 3, 713—727.
59. *Thompson,* William P., Bull. Johns Hopkins Hosp. 1932, LI, 363—371.
60. *Sjövall,* Einar, und *Ivarsson,* Gunhild, Finska Lek. sällsk. Hdlg. 1929, LXXI, 886—903, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LVI, 167.
61. *Ceelen,* W., Beitr. path. Anatom. 1931, LXXXVI, 175.
62. *Aschoff,* Ludwig, Klin. Wschr. 1932/II, 1620—24.
63. *Jedlicka,* Vladimir und *Vàràdi,* S., Z. klin. Med. 1931, CXVIII, 286—296.
64. *Rosenberg,* W., Med. Klin. 1931/I, 93—94.
65. *Battaglini,* Secondo, e *Blasi,* Benedetto, Giorn. clin. Med. XII (1931). 109—123, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. 1931, LXI, 571.
66. *Alessandri,* R., Boll. Accad. Med. Roma, 1929, LV, 160—168, ref. Kongreßzentralblatt f. Innere Med. LV, 700.
67. *Jacobi* und *Naegeli,* Th., Mitt a. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1926, XXXIX, H. 2, 270,